



REC'D 12 JAN 2004

WIPO PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

PCT/EP03/12346

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

N.

PI2003 A 000013

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

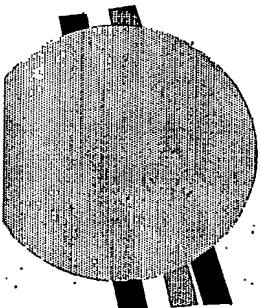


Roma, Il 26 NOV. 2003

IL DIRIGENTE

Paola Giuliano
Dr.ssa Paola Giuliano

BEST AVAILABLE COPY



AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

MODULO A

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE. DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO



A. RICHIEDENTE (I)

CHIARELLI PIERO

N.B.

1) Denominazione

San Giuliano Terme (Pi) - Via Cantani N. 1/B

codice

CHRPRI57T2QL049V

Residenza

2) Denominazione

Residenza

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza

via

n.

città

cap

(prov)

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via Cantani

n.

città

San Giuliano Terme

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (saz/cl/scf)

gruppo/sottogruppo

Rilascio controllato e continuato di Rifaximina ed altre sostanze, nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici ed alla superficie di cateteri

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

1) CHIARELLI PIERO

3)

2)

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

1)

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1)

2)

PROV

n. pag.

109

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2)

2)

PROV

n. tav.

109

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3)

10

PIS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4)

10

PIS

designazione inventore

Doc. 5)

10

PIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6)

10

PIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7)

10

nominativo completo del richiedente

8) annotati di versamento, totale lire

Euro Centosessantadue/69

obbligatorio

COMPILATO IL 12/10/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

Piero Chiarelli

CONTINUA SUI NO 109

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO 109

PISA

50

CAMERA DI COMMERCIO I. A. A. DI

PI2003A000013

codice

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

Reg. A

L'anno millenovecento

DUEMILATRE

Il giorno

VENTUNO

del mese di

FEBBRAIO

Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 1 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE

Piero Chiarelli



L'UFFICIALE ROGANTE

Piero

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE

NUMERO DOMANDA PI2003A000013

REG. A

DATA DI DEPOSITO 21.02.2003

NUMERO BREVETTO _____

DATA DI RILASCIO _____

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione Chiarelli PieroResidenza San Giuliano Terme (Pi) - Via Cantani N. 1/B

B. TITOLO

Rilascio controllato e continuato di Rifaximina ed altre sostanze, nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici ed alla superficie di cateteri

Classe proposta (sez./cl./sc./) _____

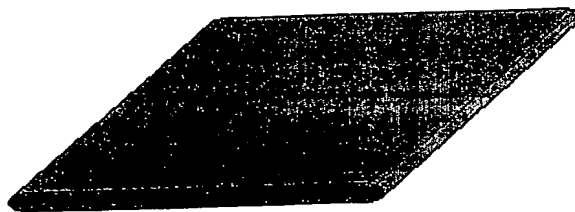
(gruppo/sottogruppo) _____

L. RIASSUNTO

La presente invenzione consiste in un metodo efficace ed adeguato per il rilascio controllato e continuato di rifaximina nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici e alla superficie di cateteri. In particolare l'invenzione permette l'uso della rifaximina al di fuori dell'intestino unica sede nel corpo umano in cui è attualmente utilizzabile. L'invenzione impedisce che la rifaximina si disperda nella sede d'applicazione, che i suoi cristalli conferiscano ai tessuti un'antiestetica intensa colorazione rossa e fa sì che la sua concentrazione si mantenga costante nel tempo ed a lungo efficace.



M. DISEGNO



DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE INDUSTRIALE DAL TITOLO: "Rilascio controllato e continuato di Rifaximina ed altre sostanze, nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici ed alla superficie di cateteri"

PRESENTATO DA:

PIERO CHIARELLI

San Giuliano Terme (Pi)

La Rifaximina è conosciuta come un potente ed efficace antibiotico a largo spettro. Il suo uso attualmente è relegato, con successo, nella profilassi e cura delle diarree ed infezioni intestinali. Una caratteristica ulteriore che rende prezioso tale antibiotico è la sua totale non assorbibilità attraverso le mucose ed i tessuti. Questo fatto sarebbe di enorme vantaggio per il paziente in un uso locale dello stesso, perché si potrebbe avere una somministrazione ad alte concentrazioni, con maggiore efficacia, senza un riscontro sistemico e quindi effetti collaterali. D'altro canto la Rifaximina possiede una bassissima solubilità nei liquidi fisiologici, per la qual cosa permane sotto forma di cristalli di intensa colorazione rossa, nel loco di somministrazione, cosa che ne impedisce l'uso in tutti quei siti, come la bocca, dove il paziente desidera mantenere un accettabile aspetto estetico. Inoltre la granularità fa sì che il farmaco abbia un picco di concentrazione, al momento dell'applicazione, e poi si disperda velocemente dalla sede in cui è somministrato, e perda la sua efficacia. In realtà, un dosaggio continuo e calibrato nel tempo di rifaximina sarebbe auspicabile e renderebbe possibile il suo utilizzo al di fuori dell'intestino.

Una classe importante di materiali è quella dei materiali cosiddetti bifasici. Essi sono costituiti da due fasi: una matrice solida ed elastica che permette di mantenere una forma propria, ed una parte liquida che riempie i pori o gli interstizi molecolari, all'interno di essa. A testimonianza della loro importanza, si può osservare che la stragrande maggioranza dei tessuti biologici quali: la cartilagine, il derma, gli endoteli, i tendini, la materia grigia del cervello, i cromosomi e i vari organuli di una cellula; sono materiali bifasici.

Il volume e la forma che mezzi bifasici assumono derivano dall'equilibrio di più forze; in maniera esemplificata, si può dire che il fluido entra nei pori, o negli spazi intermolecolari della matrice solida (rete polimerica), e la rigonfia per un effetto di "suzione". Questo fenomeno è generato dall'affinità (forza attrattiva) esistente tra le



Piero Chiarelli

molecole del fluido e quelle della matrice solida. A questa tendenza al rigonfiamento si oppone l'elasticità della matrice solida che subisce la dilatazione.

Variando l'affinità tra il polimero, costituente la rete polimerica (matrice solida), ed il fluido, si può regolare il contenuto d'acqua all'interno di un materiale bifasico dove il rapporto in peso tra fluido (acqua) e parte solida (rete polimerica) può arrivare a valori anche superiori a 10.

La presente invenzione consiste nell'aver ideato un nuovo metodo e modo di somministrazione della rifaximina che ha il vantaggio di essere dosato e continuato nel tempo, e nell'aver formulato e realizzato i materiali, o dispositivi, che lo attuano. Tale modo permette un uso della rifaximina al di fuori dell'intestino (nel cavo oro-faringeo o nasale; nel retto ed in vagina; da dispositivi medici e alla superficie di cateteri) ad un dosaggio molto più alto di quello sistemico ottenibile con antibiotici simili, e a lungo nel tempo; inoltre, esso ne evita la dispersione nel loco di somministrazione ed il conferimento di una intensa colorazione rossa ai tessuti. Le rivendicazioni in calce alla presente descrizione definiscono l'invenzione. In particolare, l'invenzione prevede l'impiego di una matrice solida ed elastica, che contiene internamente un fluido interstiziale. Il materiale può ospitare al suo interno, assieme al liquido interstiziale, il medicinale in cristalli che, sciogliendosi, viene ceduto a detto liquido e, quindi, gradualmente all'esterno. Questa caratteristica, nel caso della rifaximina, impedisce che essa si disperda, dal sito d'applicazione, che i suoi cristalli conferiscano ai tessuti un'antiestetica intensa colorazione rossa, e fa sì che la sua concentrazione si mantenga costante nel tempo ed a lungo efficace. Inoltre, siccome la rifaximina è poco solubile, non tutti i mezzi bifasici realizzano una cessione sufficiente ed ottimale del farmaco; è, quindi, oggetto della presente invenzione, anche l'utilizzo del meccanismo di regolazione dell'assorbimento di fluido (acqua) all'interno dei mezzi bifasici, attraverso una loro mirata formulazione, al fine di aumentare e regolare il discioglimento ed il rilascio della rifaximina fino a dosaggi elevati e di estrema efficacia.

A scopo esemplificativo viene fornito un esempio, con più varianti, del procedimento per produrre un tale materiale anche se tutti polimeri dotati di gruppi carbossilici e/o amminici (poliacidi, polibasi e polianfoterici), o idrofilici come: polisaccaridi (xanthan, guar e simili), alchil cellulosa, idrossialchil cellulosa, polivinilsolfonati, poliacrilati, poliacrilammidi e simili, i policarbossilati di vinile e l'idrossipropilmetil cellulosa sono egualmente utilizzabili per l'ottenimento di un materiale per la cessione efficace di rifaximina controllata e continuata.



Piero Chivelli

Esempio: idrogele descritto in EP-A-0 058 497, ad esempio ma non esclusivamente, Alcol polivinilico (PVA) (di peso molecolare preferibilmente ma non esclusivamente tra 500.000 e 10.000) viene disciolto in acqua, preferibilmente ma non esclusivamente ad una concentrazione del 10% in peso (ad esempio in una soluzione acquosa di PVA del peso complessivo di 100 g si avranno 10 g di PVA e 90 g di acqua). In questa soluzione si aggiunge acido poliacrilico (preferibilmente ma non esclusivamente del peso molecolare tra 4.000.000 e 500 ad una concentrazione preferibilmente ma non esclusivamente tra 0,2% e 20% in peso). Sono da considerarsi equivalenti all' acido poliacrilico, di cui sopra, tutti quei polimeri poliacrilici reticolati, come quelli disponibili commercialmente sotto i marchi Carbopol e Carbomer.

In questa soluzione si aggiunge — ma è possibile anche un procedimento che non lo preveda — acido ialuronico (preferibilmente ma non esclusivamente del peso molecolare tra 4.000.000 e 100 ad una concentrazione tra 0,5% e 20% in peso).

In questa soluzione si aggiunge — ma è possibile anche un procedimento che non lo preveda — un polimero bioadesivo (in seguito indicato più semplicemente come adesivo), preferibilmente ma non esclusivamente: polimeri siliconici, poliisobutilene, polimeri acrilici, poliossietileni, Polycarbophil, Carbopol, idrossipropilmetilcellulosa, carbossimetilcellulosa, idrossipropilcellulosa, idrossietilcellulosa, gomma Guar, alginati; drum-dried waxy maize starch (più comunemente indicato con la sigla DDWM) che conferiscono, al materiale finale, proprietà adesive.

Nella soluzione viene disciolta la rifaximina in concentrazione desiderata, preferibilmente ma non esclusivamente tra 0,5% e 30% in peso.

Per rendere tale composto della consistenza d'impiego, esso viene sottoposto a cicli di raffreddamento e di riscaldamento (preferibilmente ma non esclusivamente in numero tra uno e nove, preferibilmente ma non esclusivamente in un intervallo di temperatura compreso tra +20°C e -90°C).

In alternativa, per rendere tale composto della consistenza d'impiego, esso può essere sottoposto al processo di liofilizzazione (freezing-drying) come esposto da C. Callens, E. Adrians, K.Dierckens, J.P. Remon sul journal of Controlled Release, volume 76 dell'anno (2001), a pagina 83.

In ulteriore alternativa, per rendere tale composto della consistenza d'impiego, si può agire producendo la



Piero Chubbelle

reticolazione (ossia dei legami chimico-fisici) tra le molecole del polimero adesivo, quando presente.

Facoltativamente, il materiale può contenere e rilasciare altri medicinali in associazione alla rifaximina come ad esempio antibiotici in genere, antinfiammatori, antidolorifici, anestetici, anticoagulanti ed altro che si renda utile.

Nel seguito il trovato è meglio descritto per mezzo di disegni che mostrano una pratica esemplificazione non limitativa del trovato stesso.

La Fig. 1 mostra una schematizzazione del dispositivo in forma di cuscinetto o pellicola; la

Fig. 2 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I - I di figura 1, nel caso in cui l'adesivo 2 è mescolato omogeneamente all'interno del materiale polimerico 1; la

Fig. 3 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I - I di figura 1, nel caso in cui l'adesivo nastriforme, traforato o no, 3 è applicato alla superficie esterna del materiale polimerico; la

Fig. 4 mostra la sezione del dispositivo secondo la linea I - I di figura 1, nel caso in cui un nastro biadesivo, traforato o no, 4 è applicato alla superficie interna del materiale polimerico.

Una modalità di applicazione del materiale secondo l'invenzione, può avvenire mediante una sua semplice pressione sulla superficie di interesse cui si fissa grazie all'adesivo 2 contenuto in esso (figura 2), che ne garantisce la stabilità della sede e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso. Alternativamente, la protesi può essere posta a diretto contatto con la mucosa o altro tessuto e l'elemento adesivo 3 (traforato o no) può trovarsi sovrapposto al materiale, e sporgente oltre lo stesso (figura 3) per aderire alla superficie della mucosa o del tessuto limitrofo e garantire al trovato la stabilità della sede. Ulteriori modalità di applicazione del materiale secondo l'invenzione possono avvenire mediante l'impiego di un elemento nastriforme biadesivo 4, traforato o no, frapposto tra la mucosa, o altro tessuto, ed il materiale stesso (figura 4).

L'applicazione non richiede alcun precedente rilievo della morfologia della sede, poiché l'elasticità del materiale e dell'elemento adesivo consentono la perfetta adattabilità a qualsiasi collocazione.

Una ulteriore modalità di applicazione nel retto e in vagina avviene tramite inserzione del materiale in forma, preferibilmente ma non esclusivamente cilindrica con l'estremità arrotondata, o di candeletta, con eventuale, filo o dispositivo, per la sua estrazione e recupero alla fine dell'utilizzo.



Piero Chirelli

RIVENDICAZIONI

1. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina senza che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa.
2. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina senza che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa, nel cavo oro-faringeo o nasale, nel retto ed in vagina, in dispositivi medici ed alla superficie di cateteri.
3. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina per mezzo di un materiale, o dispositivo, caratterizzato dal fatto di essere bifasico, cioè, elastico e capace di assorbire fluido in dosi appropriate nei suoi pori o negli interstizi molecolari, al fine di evitare che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa.
4. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina per mezzo di un materiale, o dispositivo, caratterizzato dal fatto di essere bifasico, cioè, elastico e capace di assorbire fluido in dosi appropriate nei pori o negli interstizi molecolari, al fine di evitare che essa, usualmente sotto forma di polvere micronizzata o pomata, si disperda nella sede di somministrazione e produca un'antiestetica intensa colorazione rossa, nel cavo oro-faringeo o nasale, nel retto ed in vagina, in dispositivi medici ed alla superficie di cateteri.
5. Rilascio controllato e continuato di clorexidina nel cavo oro-faringeo o nasale, per mezzo di un materiale, o dispositivo, caratterizzato dal fatto di essere bifasico cioè, elastico e capace di assorbire fluido in dosi appropriate nei pori o negli interstizi molecolari, e non riassorbibile dal corpo umano.
6. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di assorbire acqua al suo interno per mezzo di almeno uno dei seguenti materiali: polimeri idrofilici, polimeri polielettroliti, polimeri aventi gruppi carbossilici e/o amminici, polimeri acrilici, polimeri e copolimeri dell'acido ialuronico ed altri polimeri come: polisaccaridi (xanthan, guar e simili), alchil cellulosa, idrossialchil cellulosa, polivinilsulfonati, poliacrilati, poliacrilammidi e

ny. Piero Chiorelli

simili, polycarbossilati di vinile e idrossipropilmetil cellulosa.

7. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di contenere al suo interno un materiale che aumenti la solubilità della rifaximina come, preferibilmente ma non esclusivamente tensioattivi, alcoli grassi (fatty alcohol), esteri grassi (fatty ether), esteri di acidi grassi preferibilmente ma non esclusivamente di poliooli come propilene glicole e glicerolo, composti organici o polimerici contenenti contemporaneamente gruppi idrofobici e idrofilici, e/o alchilenici o alchenilici.

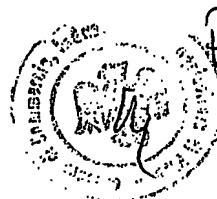
8. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico a base di acido poliacrilico e/o alcool polivinilico e/o acido ialuronico e/o altri polimeri come: polisaccaridi (xanthan, guar e simili), alchil cellulosa, idrossialchil cellulosa, polivinilsolfonati, poliacrilati, poliacrilammidi e simili e, soprattutto, i polycarbossilati di vinile e l'idrossipropilmetil cellulosa.

9. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere ottenuto, o sintetizzato, attraverso cicli successivi di raffreddamento e di riscaldamento, preferibilmente ma non esclusivamente in un intervallo di temperatura compreso tra +20°C e -90°C.

10. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere ottenuto, o sintetizzato, mediante un processo di, totale o parziale, liofilizzazione; cioè di disidratazione, parziale o totale, attraverso congelamento e successivo abbassamento di pressione per provocare la sublimazione dell'acqua ghiacciata all'interno del materiale.

11. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico contenente rifaximina sia, sciolta nella soluzione interstiziale, sia in cristalli, che possono progressivamente disciogliersi attuando una cessione graduale e continuata della stessa senza che i suoi cristalli o grani si disperdano dalla sede di applicazione e producano un'antiestetica intensa colorazione rossa.

12. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti,



Piero Chioielli

per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di contenere un polimero adesivo ed essere applicabile mediante pressione sulla superficie di interesse per garantire la stabilità della sede e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

13. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere applicato mediante un elemento adesivo parzialmente sovrapposto e parzialmente sporgente oltre esso per aderire sulla superficie limitrofa alla zona di interesse, per garantire la stabilità della posizione e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

14. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere applicato mediante un elemento biadesivo (adesivo da entrambe le facce) frapposto tra il dispositivo, secondo l'invenzione, e la superficie di interesse per garantire la stabilità della posizione e l'efficacia del rilascio delle sostanze contenute in esso.

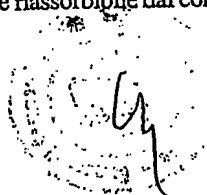
15. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere depositato sulla superficie esterna, o interna, di un cateter.

16. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere posto a contatto con i fluidi corporei anche, ma non esclusivamente, per mezzo di una sonda o altro dispositivo.

17. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere ancillare, cioè associato o contenuto in un altro dispositivo medico con altre finalità.

18. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere utilizzato in un cerotto, pellicola o benda applicato all'epidermide e/o al derma e/o altro tessuto o organo.

19. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico caratterizzato dal fatto di essere riassorbibile dal corpo umano, come gelatina di

 Piero Chiarella

collagene, gel dell'acido ialuronico e suoi co-polimeri utilizzato, preferibilmente ma non esclusivamente, in forma di pellicola, anche spessa, o benda applicata nel cavo oro-faringeo o nasale, nel retto ed in vagina, ad un organo del corpo umano, all'epidermide e/o al derma e/o altro tessuto.

20. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico, caratterizzato dal fatto di rilasciare rifaximina assieme ad altri antibiotici e/o farmaci antinfiammatori e/o cortisonici e/o antidolorifici e/o anestetici e/o anticoagulanti.

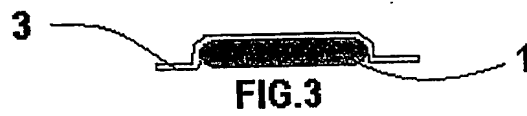
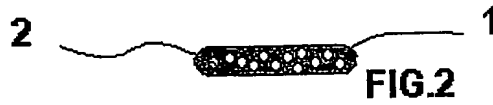
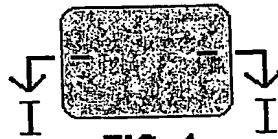
21. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico, caratterizzato dal fatto di rilasciare rifaximina assieme ad altri antibiotici quali tetraciclina e doxiciclina.

22. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina, nel retto, in vagina od in una qualsiasi cavità del corpo umano, come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per mezzo di un materiale bifasico, preferibilmente ma non esclusivamente a forma di candele o ovoidale allungata, anche ma non esclusivamente, dotato di un filo, od altro mezzo, per il suo recupero alla fine dell'utilizzo.

23. Rilascio controllato e continuato di Rifaximina come da una almeno delle rivendicazioni precedenti, per uso veterinario.



h
Piero Chionelli



Piero Chivelle

44

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.